DIE AETIO-PATHOGENESE DES BURKITT-TUMORS

Roque Bernardo Barreto Miranda

1972

DISSERTATIONS– UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG
DER KLINIK FÜR ZAHN-, MUND- UND KIEFERKRANKHEITEN
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr.Dr. J. Heiss

DIE AETIO-PATHOGENESE DES BURKITT-TUMORS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Roque Bernardo Barreto Miranda
aus Goa/Indien

München 1972

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof.Dr.Dr.D. Schlegel

Korreferent: Prof.Dr. W. Hecker

Dekan: Prof.Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.1972

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

MEINER LIEBEN MUTTER
IN DANKBARKEIT

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546014_0093

INHALTSÜBERSICHT

I. Einleitung
II. Literaturübersicht
III. Die geographische Verteilung
IV. Altersverteilung
V. Lokalisation und Organverteilung
VI. Klinisch-pathologische Erscheinungen
VII. Kriterien für die Diagnose
VIII. Röntgendiagnose
IX. Virusnachweis
X. Kausale Beziehung zwischen EB-Virus und Tumoren
XI. Die Bedeutung der RNS-Tumorviren von C-Typ
XII. Die Onkogen-Theorie
XIII. Immunologie
XIV. EB-Virus und infektiöse Mononukleose
XV. Die meist annehmbare Hypothese
XVI. Therapieerfolge
XVII. Zusammenfassung
XVIII. Literaturverzeichnis

I. E I N L E I T U N G

Die Originalbeschreibungen von D. Burkitt im Jahre 1958 hatten darauf aufmerksam gemacht, daß maligne Lymphome, wegen der verschiedenen Aspekte in Pathogenese und Epidemiologie, am häufigsten bei afrikanischen Kindern in Mulago Hospital-Kampala, vorkommen. Es blieb jedoch ungeklärt, ob diese äußerst bösartigen Geschwülste, die besonders im Bereich des Kiefers eine Prädilektionsstelle haben, auf einen Virus zurückzuführen sind, wie es am Anfang angenommen wurde.
Die häufige Beteiligung des Kieferbereiches und die progressive Zerstörung des Kieferknochens mit Lockerung, Verlagerung und Ausfall der Zähne, sind von großer Bedeutung für die Frühdiagnose durch den Zahnarzt.
In den amerikanischen Lehrbüchern der speziellen Pathologie wird der Burkitt-Tumor (BT) als multifocales Lymphom, undifferenzierten Types, beschrieben.
Diese Arbeit hat die Aufgabe, die Aetio-pathogenese des Burkitt-Tumors zu studieren. Die verschiedenen Angaben aus der englischen Literatur der Krebsforschung dienen als Grundlage.

II. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

Zum ersten Mal berichtete A. COOK (1901) aus dem Missionskrankenhaus in Mengo-Ostafrika über das afrikanische Kieferlymphom. In einer von DAVIES et al. aufgefundenen Skizze aus den Krankengeschichten COOKS, beschrieb dieser eine Schwellung am linken Unter- und Oberkiefer, die sich zwischen Os zygomaticum und Clavicula, bis über die Mittellinie hinaus ausdehnte. (9b)

In der medizinischen Literatur sind einige Kieferlymphosarkome beschrieben worden: 1927 berichteten BRON und O'KEEFE über den Fall eines 16-jährigen Mädchens mit bilateralen Tumoren der Ovarien, der Brust und aller vier Kieferquadranten. 1938 beschrieb CHRISTIANSEN Tumoren, die alle vier Kieferquadranten eines fünfjährigen Jungen befallen hatten. (Dieses ist in der Literatur der einzige Fall, wo alle vier Kieferquadranten befallen wurden, was man jedoch in Afrika häufig sehen kann.) BURFORD et al. (1944) berichten über ein Lymphosarkom der Maxilla bei einem dreijährigen europäischen Mädchen. MAXWELL (1954) beschreibt ein Lymphom der linken Mandibula, der langen Röhrenknochen, der Leber, der Milz und der beiden Testes bei einem neunjährigen Jungen. 1958 erschien ein Bericht von ORSOS, in dem er über simultane Tumoren in der Maxilla und Mandibula berichtet. (9b)

Beziehung zur Malaria: - In seiner Beschreibung des BT, zog O'CONOR 1961 (65) die Möglichkeit eines Einflusses von Parasiten auf das Retikulo-endotheliales System (RES) mit daraus resultierenden bösartigen Folgen in Betracht. Zwei Jahre später schrieben EDINGTON et al. (39), daß das relativ häufige Vorkommen der Geschwülste des RES in Zentral-Afrika möglicherweise auf das endemische Vorhandensein von Malaria in der Bevölkerung zurückzuführen sei. Weiterhin machten sie auf die massiven Malariapigmenteinlagerungen in dem RES bei der Obduktion von Kindern aufmerksam und deuteten darauf hin, daß derartige Pigmenteinlagerungen eine Blockade des RES verursachen können, die ihrerseits zu bösartigen Folgen führt.

G. DALLDORF (31a) schrieb, daß die auslösende Ursache in einer "anopheline vector" zu suchen sei, und die Auswirkungen der Malaria, vor allem der chronischen Malaria

hauptsächlich auf das RES fielen. Er betonte besonders die gleiche geographische Verbreitung der Malaria und des BT.
Die Argumente dieser Autoren wurden jedoch nicht gebührend beachtet, da sie zu einem Zeitpunkt erschienen, als viele Untersuchungen die Virusätiologie des BT unterstützten.
Die Tatsache, daß die Tumoren charakteristischerweise extranodal und extrasplenisch auftreten, könnte durch die Hyperaktivität des RES erklärt werden, durch eine chronische Malariainfektion verursacht.
J. BURCHENAL (4a) war der Meinung, daß eine durch Malaria induzierte Hypertrophie des RES dazu beiträgt, Immunreaktionsmechanismen im Körper zu entwickeln.
KLEIN et al. (59) führten das klinische Bild bei afrikanischen Patienten auf eine höhere Immunität zurück, bedingt durch frühere Infektionskrankheiten durch Parasiten. D.H. WRIGHT (87) stellte bei Autopsien von 50 Fällen fest, daß die Milz durch Malariapigmente immer von gleichmäßig dunkler Farbe war. Ob die Malaria als " Cofaktor" im Sinne einer Stimulierung des lymphoretikulären Apparates eine Rolle spielt, wird noch diskutiert.
Es war jedoch das Verdienst D. BURKITTS (12), die hohe Frequenz simultaner Tumoren in zwei oder mehreren Kieferquadranten registriert, und ihre Beziehung zu anderen Kindertumoren erkannt zu haben.
Nach sorgfältigen klinischen Untersuchungen ließ sich feststellen, daß die meisten Patienten mit schnell wachsenden Kiefertumoren, auch noch andere Tumoren mit eigentümlicher Verteilung im Körper zeigten. Diese Verteilung im Körper spiegelte sich auch bei anderen Kindern ab, die keine Kiefertumoren zeigten. Beide waren aber histologisch

identisch und wiesen dieselben Charakteristika in der Altersverteilung auf. Alle diesbezüglichen Beobachtungen, diejenigen von Burkitt eingeschlossen und wegen ihrer Bedeutung an erster Stelle genannt, verdichteten sich schließlich zu der Feststellung, daß diese, nicht miteinander in Beziehung stehenden Tumoren, mit unterschiedlichen klinischen Bildern, verschiedene Manifestationen ein- und desselben Syndroms sind. Dieses Syndrom ist durch einen multifocalen Tumor hervorgerufen und das klinische Bild hängt ab von dem Erscheinungsbild bei der ersten Untersuchung.
Charakteristische Eigenschaften des Syndroms sind:
1) eine große Anfallshäufigkeit im Vergleich zu anderen Kindertumoren, 2) eine ungewöhnliche und deutliche Altersverteilung, 3) eine konstante und bizarre anatomische Verteilung, 4) eine sonderbare und begrenzte geographische Verteilung. (19)

III. DIE GEOGRAPHISCHE VERTEILUNG

Das Vorkommen des Burkitt-Tumors in Afrika zeichnet sich durch eine merkwürdige Verteilung aus.
Bei seiner ersten geographischen Einordnung untersuchte BURKITT das Vorkommen dieses Tumors. Er stellte fest, daß der Tumor in Höhen von weniger als 1500 m über dem Meeresspiegel und in einem Klima, das sich durch einen jährlichen Regenfall von mehr als ca. 50 cm ^{3} auszeichnet, vorkommt. So war es möglich, die Beziehungen zwischen der geographischen Tumorverteilung und den klimatischen Gegebenheiten zu analysieren. (13) Diese sonderbare und begrenzte geographische Verteilung erstreckt sich wie ein Gürtel, sogenannter Tumorgürtel, quer durch das tropische Afrika mit einem südlichen Ausläufer an der Ostküste. Nördlich der Verbindungslinie Nord-Nigerias mit Nord-Kenia sind nur einzelne Fälle bekannt. Die südliche Begrenzung geht von Angola bis nach Rhodesien. Diese Verbreitung entspricht den geographischen Regionen, in denen Gelbfieber und Malaria vorkommen.
Ferner stellte sich heraus, daß in Einwandererkreisen, bei denen vermutlich keine Immunitätserwerbung vorhanden ist, Personen jeden Alters gleichmäßig betroffen werden und nicht in der Hauptsache Kinder, wie es bei den Einheimischen der Fall ist. Die ansässigen Erwachsenen dagegen scheinen weitgehend immun gegen den Tumor geworden zu sein.
In Form von seltenen Einzelerscheinungen wurde der Tumor auch aus anderen Gegenden in der Welt (2a,3,6) und in außerhalb der Tropen liegenden Klimazonen bekannt. Nach England (1a, 94) und USA (38,68) sind in Deutschland bis jetzt drei Fälle bekannt. (48a, 48b, 59a)

Nach WRIGHT DH. (87) kommt BT in Indien, Südostasien und Südamerika selten vor. MOHR U. und SCHLEGEL D. (62a) berichten nach Untersuchungen, die sie in Nord-Thailand durchgeführt haben, daß keine BT ermittelt werden konnten.
In meiner Heimat (Goa/Indien) ist BT unbekannt (nach CORREIA J. 30a).
Das Fehlen der holoendemischen Malaria in diesen Gebieten könnte hierfür eine Erklärung bieten (62a).

IV. ALTERSVERTEILUNG VON PATIENTEN MIT UND OHNE KIEFERTUMOREN

Die Altersverteilungskurve für BT ist einzigartig und verschieden im Vergleich mit anderen Tumorbildungen.(90) Die Bevorzugung eines bestimmten Lebensalters ist eines der den Tumor am augenfälligsten kennzeichnenden Merkmale. Die Altersverteilung ist zum jugendlichen Alter hin verschoben. Unter mehr als 600 in Uganda untersuchten Fällen befand sich kein Patient, der jünger als ein Jahr war, und nur 1% war unter 3 Jahrenalt. Die große Masse der Patienten, nämlich 73%, stand altersmäßig zwischen 3 und 15 Jahren. Bei älteren Patienten nahm die Tumorhäufigkeit wieder steil ab und wurde schließlich auffallend selten, es sei denn in Bevölkerungsanteilen, die als sichere Neuzuwanderer im endemischen Gebiet zu gelten hatten. (8) (Über 25 Jahre alte Patienten: 6 Fälle mit, 22 Fälle ohne Kiefertumoren).

Die mit dem zweiten Lebensjahr ansteigende und bis zum fünfzehnten Lebensjahr wieder abfallende typische Altersverteilung, könnte dadurch erklärt werden, daß der BT eine ungewöhnliche Antwort auf eine gewöhnlich Immunität hervorrufende Virusinfektion ist.
EDINGTON G.M. et al. (39a) bezogen die Altersverteilung auf Immunität gegen Malaria. KLEIN G. et al. (59) bemerkten, daß der Höhepunkt des Tumorvorkommens mit entscheidenden immunologischen Veränderungen bei Kindern zusammenfällt, die holoendemischer Malaria ausgesetzt sind. Durch eine "Malaria+Virus"-Hypothese würde eine Erklärung für das Tumorfreisein im frühen Kindesalter bis zu zwei Jahren möglich sein.

V. LOKALISATION UND ORGANVERTEILUNG

Die häufige Beteiligung des Kieferbereiches gestattet es, den Tumor in den meisten Fällen leicht zu entdecken. Er kann dort in der Einzahl oder primär multipel auftreten. Das häufige gleichzeitige Beteiligtsein von zwei und mehr Kieferquadranten ist durchaus typisch. Das Geschwulstwachstum beginnt im Bereich der Molaren oder Prämolaren. Die Lockerung eines Zahnes geht mit der Erweiterung der Alveole einher und kann zu seiner Verlagerung, zum Zahnverlust führen oder in das Tumorstroma zu liegen kommen (29). Aus diesem Grund werden die Kinder zuerst zum Zahnarzt gebracht.
Nach WRIGHT D.H. (89) greift die Geschwulst aus der Maxilla die Kieferhöhle und von hier aus den Orbitaboden an und bricht retroorbital ein. Das Augenlidödem ist oft das erste Zeichen, darauf folgt eine Chemosis. Auch wenn

das Wachstum des Tumors äußerlich minimal bemerkbar ist, so kann aus der Proliferation in der Orbita ein Exophthalmus resultieren. Der Tumor wächst extraokulär weiter und kann ein Retinoblastom vortäuschen. Medianwärts kann er in den Nasenboden und den harten Gaumen vordringen.
Die zweithäufigste Lokalisation ist die abdominale. Im Magen-Darm-Trakt verursachen die BT entweder extraviscerale Tumorablagerungen, welche zu Veränderungen der Darmschlingen führen, oder echte intramurale Geschwülste, die sich röntgenologisch als runde Füllungsdefekte bei Magen-Darm-Passagen nachweisen lassen. (61) Klinisch ist es selten möglich, den genauen Ausgangspunkt des Tumors zu bestimmen, denn gewöhnlich findet man bereits vorwiegend retroperitoneale Tumormassen, die in den Nieren und Nebennieren verbacken erscheinen, sowie doppelseitige Ovarialtumoren und die betroffenen mediastinalen Lymphknoten.
Bei einer dritten Form stellen sich röntgenologisch paravertebrale Schatten dar; das Leitsymptom ist akute Paraplegie mit Stuhl- und Harninkontinenz.

Organverteilung (19)	BT %
Kiefer	55
Abdomen	18
Paraplegie	5
Testes und Ovarien	2
Lymphknoten	1
Mediastinum	-

Aus dem
SYMPOSIUM ON
LYMPHORETICULAR
TUMOURS IN AFRICA

Verteilung der Kiefer- und Orbitatumoren bei 162 Patienten: (9b)

Beteiligung der:

	53	28	22
Maxilla	+		+
Mandibula		+	
Orbita	13		4

	7	31
Maxilla	+ +	+ +
Mandibula		+ +
Orbita	7	5

Orbita allein: 21

VI. KLINISCH-PATHOLOGISCHE ERSCHEINUNGEN DES BT (38)

Obwohl man sich darüber einig ist, daß der BT ein aus primitiven Mesenchymzellen zusammengesetzter Tumor ist, soll die Diagnose des BT auf eine Kombination von histologischen, zytologischen, klinischen und pathologisch-anatomischen Untersuchungen basieren. Sie darf sich keinesfalls nur auf eine Einzelerscheinung stützen.

Kiefertumoren: Diese sind nicht conditio sine qua non für die Diagnose des BT. Obwohl die meisten Kinder im Alter von drei Jahren eine Beteiligung von einem oder mehreren Kieferquadranten aufweisen, nimmt diese mit zunehmendem Alter ab.

Abdominale Erscheinungen: Sie treten am zweithäufigsten auf in Form von retroperitonealen Tumormassen und geschwollenen mediastinalen Lymphknoten.

Paraplegie: Sie wird durch Stenose des unteren Rückenmarks hervorgerufen, verursacht durch den Druck der retroperitonealen Tumoren auf Gefäße und Nerven.

Die Stadien des Burkitt-Tumors werden heute folgendermaßen eingeteilt:

Stadium I und II: Patienten mit einem, zwei oder mehreren Tumoren.

Stadium III: Patienten mit intrathorakalen, intraabdominalen oder Knochentumoren, ausgenommen solcher der Kiefer.

Stadium IV: mit Beteiligung des Zentral-Nerven-Systems.

VII. KRITERIEN FÜR DIE DIAGNOSE DES BT

Nach RAPPAPORT et al. (78) soll die Diagnose des BT auf histologischen und klinischen Untersuchungen basieren.

Patho-Histologie: Das auffallende Erscheinungsbild eines "Sternenhimmels" - (starry sky) - hervorgerufen durch diffuse Einstreuung von vakuolisierten Makrophagen, die Kern- und Zellenreste oder manchmal auch intakte Zellkerne enthalten, ist sehr charakteristisch aber nicht pathognomonisch für BT.

Cytologie: Die BT-Zellen sind primitive lymphoretikuläre Zellen. Sie wurden als Lymphoblasten, Plasmablasten und als primitive Retikulumzellen interpretiert. In Hämatoxylin-Eosin gefärbte Schnitte ist das Zytoplasma amphophil ,und es können Vakuolen gesehen werden. In speziellen Färbungen können in diesen Vakuolen zytoplasmatische, pyroninophile und sudanophile Einlagerungen beobachtet werden.

Klinische Merkmale:

1) Das Auftreten der Kiefertumoren, der abdominalen Schwellungen, Paraplegie und extranodalen Tumoren in ungewöhnlichen Drüsen wie Schild- und Speicheldrüsen.
2) Vorkommen in Kindesalter und bei Jugendlichen.
3) Das Fehlen oder die minimale Beteiligung der Milz.
4) Seltenheit der BT-Zellen im periphären Blut.
5) Seltene Beteiligung der periphären Lymphknoten.

Nach KAHN A.G. (57) ist die Beteiligung der periphären, regionalenLymphknoten äußerst selten und kommt nur in sehr fortgeschrittenen Stadien des BT vor. Die Fälle sind afebril, falls eine sekundäre Infektion nicht vergesellschaftet ist.

Einige wenig erkennbare Manifestationen: (14)
Seltene aber charakteristische Läsionen, in Verbindung mit dem BT, können diagnostische Bedeutung bekommen, besonders dann, wenn sie mit abdominalen Formen assoziiert sind.
a) Kraniale Läsionen: Im Gegensatz zu Neuroblastomen, die normalerweise multipel vorkommen, sind bei BT Einzelerosionen des äußeren Schädelknochens festzustellen.
b) Brusttumoren wurden bei männlichen und weiblichen Patienten beobachtet. Zwei Patienten zeigten sie bilateral. Die Schwellung war fest und nicht schmerzhaft und normalerweise frei verschieblich gegen die Brustwand. c) Subcutane Tumoren zeigen sich meist in der Bauchgegend; sie sind klein, nicht schmerzhaft, discret und normalerweise multipel.
Für eine exakte Diagnose ist frisches Biopsiematerial erwünscht, da autoptisch gewonnenes Material ein weniger deutliches Bild ergibt.
Die differentialdiagnostische Abgrenzung des BT hat praktisch alle umschriebenen Schwellungszustände zu berücksichtigen. Hierzu gehören Schwellungen spezifisch- wie unspezifisch-entzündlicher Art, neoplastischen Ursprungs, sowie auf der Basis von Infektions- und Systemkrankheiten. Die Unterscheidung des BT gegenüber den genannten Erkrankungen erfordert eine eingehende Gesamtuntersuchung des Patienten zur Sicherung der Diagnose und die cyto-histologische Untersuchung.
Über die Tumoren im Bereich der Mundhöhle und der Kiefer im allgemeinen darf ich auf die sehr systematischen und vollständigen Arbeiten von Professor Schlegel hinweisen: "Gutartige und bösartige Geschwülste im Gesichtsbereich aus plastisch-chirurgischer Sicht" im Handbuch der Plastischen Chirurgie (80a) und "Die Tumoren im Bereich der Mundhöhle und der Kiefer" in Praxis der Zahnheilkunde (80b).

VIII. RÖNTGENDIAGNOSE

Die Röntgendiagnostik ist wertvoll für die Frühdiagnose besonders der Unterkieferveränderungen. Beachtung verdient dabei ein sehr charakteristisches röntgenologisches Frühzeichen der Burkitt-Erkrankung, nämlich die Zerstörung der dentalen Lamina dura durch neoplastischen Ersatz der normalen Begrenzung der Zahnalveole. Das Geschwulstwachstum schreitet sehr schnell voran, verdrängt die Zähne, durchbricht das Periost und verursacht extracorticale Osteoneoplasien. Schließlich resultiert daraus eine Tumordurchsetzung aller Kieferquadranten mit kompletter osteolytischer Destruktion. Die sich multifokal entwickelnde Tumorkrankheit verschont keine Region des Skeletts, wobei die langen Röhrenknochen der unteren Extremitäten am häufigsten betroffen sind, und zwar gewöhnlich in Form bilateraler, symmetrischer osteolytischer Destruktionsbezirke (5).

IX. VIRUSNACHWEIS

Es ist heute mit Sicherheit bekannt, daß zahlreiche Tumoren durch Viren hervorgerufen werden. Derartige Geschwülste kommen im gesamten Tierreich vor. Bei Menschen ist jedoch ein sicherer Nachweis der Zusammenhänge zwischen Virusinfektion und Tumorentstehung bis heute noch nicht erbracht worden.
JACOBS et al. (55) glaubten, daß die ungewöhnliche multifocale anatomische Organverteilung des BT auf Virusätiologie zurückzuführen ist.

Die Entdeckung einer ganzen Reihe neuer Tumorvirusarten in einer vergleichsweise kurzen Zeitspanne, hat dem Optimismus mehrerer Spezialisten auf diesem Arbeitsgebiet starken Auftrieb gegeben. Die Zahl und die Virusarten, die aus BT isoliert wurden, lassen die Möglichkeit einer Virusätiologie des BT nicht ignorieren. So wurden seit 1964 folgende Virusarten beschrieben:

Can-220	Autor: Bell TM (2)
Can-230	"
Reo-3	"
EB-1	Epstein u. Barr (41)
EB-2	"
EB-3	"
EB-4	Epstein, Barr u. Achong (44)
EB-5	"
SL-1	Stewart u. Lovelace (83)
AL-1	Rabson et al (76a)
AL-2	"
OB-1-7	Osunkoya
MOB-8-11	Osunkoya u. Motham

Autor	Nachweismethode	Antigen	Antikörper von:
D. Armstrong und W. Henle (1)	Komplementbildung	Zellen aus BT-Gewebe-kulturen	Patienten
M.A. Epstein (40)	Direkte Immun-fluorescenz mit fixierten Zellen	"	Hase immunisiert mit Herpes-Typ--Virus aus BT-Gewebekulturen
W. Henle (49)	Indirekte Immun-fluorescenz mit fixierten Zellen	"	Patienten
G. Klein (58)	Indirekte Immun-fluorescenz mit lebenden Zellen (Membranfluorescenz)	Zellen vom frischen BT	Patienten
L.J. Old und H.F. Oettgen (72a)	Immunpräzipitation-methode	Antigen aus BT-Gewebe-kulturen	Patienten

Tafel Nr. I

X. KAUSALE BEZIEHUNG ZWISCHEN EB-VIRUS UND TUMOREN:

Nach McALLISTER RM. (60a) sprechen folgende Tatsachen für eine kausale Beziehung:
1. Das EB-Virus ist ein Herpes-Virus, und Viren der Herpes-Gruppe haben Beziehungen zu malignen Lymphomen (Mareksche Erkrankung) bei Hühnern, Kaninchen und Affen. 2. EBV-Partikel, virale Nukleinsäure und virales Antigen konnten in Zellen aus Burkitt-Lymphomen und Nasopharyngeal-Karzinomen (NPCa) nachgewiesen werden. 3. Patienten mit diesen beiden Erkrankungen weisen höhere Antikörper-Titer gegen EBV auf als gesunde Kontrollpersonen. 4. EBV kann normale menschliche Lymphozyten infizieren und ihnen damit die Fähigkeit permanenten Wachstums in vitro verleihen -- eine Eigenschaft, die im Gegensatz zu normalen Zellen für Tumorzellen charakteristisch ist.
Als Gegenargumente sind drei Befunde erwähnenswert
1. Nach serologischen Untersuchungen zu urteilen, ist eine Infektion mit dem EB-Virus weitverbreitet (und gewöhnlich inapparent), denn die meisten untersuchten Personen besaßen schon frühzeitig Antikörper gegen EBV. 2. Patienten in den USA mit Lymphomen, die dem BLy ähneln, zeigen keine Antikörper gegen EBV. 3. Kultivierte Lymphozyten von offenbar gesunden Personen (und sogar von Schimpansen) enthalten gelegentlich EBV, was dafür spricht, daß dieser Virus als "passenger virus" in normalen Zellen vorkommen kann.
Wenn man diese Befunde zusammenfaßt, so läßt sich sagen, daß EBV (neben seiner Rolle bei der infektiösen Mononukleose Erwachsener) (s. Seite 28) eine Rolle beim BLy (afrikanischer Kinder) oder auch von Nasopharyngeal-Karzinomen (bei Chinesen im mittleren Lebensalter) spielen kann. Wenn dies

zutrifft, so ist anzunehmen, daß gleichzeitig weitere Faktoren, wie genetisch bedingte Empfänglichkeit (bei Chinesen) oder Malaria (bei afrikanischen Kindern) in der Ätiologie der genannten Tumoren mitspielen.
Mit einer Vakzine aus dem Virus der Marekschen Erkrankung gelang es, die Häufigkeit dieser Erkrankung herabzusetzen. EPSTEIN MA. hat daraufhin postuliert, daß eine kausale Beziehung zwischen EB-Virus und menschlichen Tumoren als sehr wahrscheinlich angesehen werden müsse, wenn es gelänge, mit einer aus EBV hergestellten Vakzine unter afrikanischen Kindern die Häufigkeit des BT herabzusetzen.

XI. D I E B E D E U T U N G D E R R N S - T U M O R - V I R E N V O M C-T Y P:

Die Bezeichnung C-Typ-Virus ist eine willkürlich gewählte Klassifikation, die sich auf elektronenoptische Charakteristika gründet (A- und B-Typ-Viren sind wahrscheinlich nur Entwicklungsstadien des Mammatumor-Virus der Maus). Viren vom C-Typ waren die ersten, von denen nachgewiesen werden konnte, daß sie Spontantumoren bei Tieren hervorrufen, und zwar Leukämien (1908) und Sarkome (1911) bei Hühnern. Viren vom C-Typ wurden inzwischen in 11 verschiedenen Spezies, darunter drei Klassen von Vertebraten (Vögel, Säuger und Reptilien) aufgefunden. 1970 berichteten Temin und Baltimore unabhängig voneinander, daß bestimmte C-Typ-Tumorviren ein Enzym enthalten, eine RNA-abhängige DNS-Polymerase ("reverse transcriptase", Temin Enzym), das Virus-RNS als Matrize zur Synthese von DNS benutzen kann. Diese Entdeckung kehrte buchstäblich das "zentrale Dogma" um, das bis dahin festgelegt hatte, daß der Fluß der

genetischen Information von der DNS über die RNS zur Proteinsynthese verläuft. Die Entdeckung der RNS-abhängigen DNS-Synthese erweiterte daher das Gesichtsfeld der gesamten Mulekularbiologie. Die mögliche Bedeutung einer solchen umgekehrten Transkription vor allem auf den Gebieten der Zelldifferenzierung, der Gen-Vergrößerung, des immunologischen Gedächtnisses und der Karzinogenese ist zur Zeit Gegenstand intensiver Forschung. (60a)

XII. D I E O N K O G E N - T H E O R I E :

Das Konzept des Onkogens wurde von Huebner und Todaro 1969 publiziert und besagt in kurzer Form, daß die Zellen praktisch aller Wirbeltier-Spezies (inklusive Mensch) Genome von C-Typ-Tumorviren enthalten, die als reprimierte Gene vertikal von der Elterngeneration auf die Nachkommen übertragen werden. In Abhängigkeit vom Genotyp der Wirtzelle und von verschiedenen Umweltfaktoren ,wie natürliches Altern oder Exposition gegenüber physikalischen oder chemischen Karzinogenen,kommt es dann zur Virusproduktion oder Tumorgenese. Möglicherweise können auch beide Vorgänge gleichzeitig bei einer Person in Gang gesetzt werden (Einschaltung durch Freisetzung vom Repressor). Wenn es zu einem solchen "Einschalten" gekommen ist, kodieren die Virogene für komplette Viruspartikel oder virale gruppenspezifische Antigene (sog. "gs-Antigene") und die Onkogene für die Transformation einer normalen Zelle zur Tumorzelle. Die Virogene und Onkogene ähneln in ihrem Verhalten mehr reprimierten zellulären Genen als infektiösen Viren. Daher spielt auch die horizontale Übertragung (von einer Person zur nächsten) in der Epidemiologie natürlicher

Tumoren keine Rolle.
Das Onkogen-Virogen-Konzept gründet sich auf eine Reihe von Beobachtungen: 1) RNS-Virus-Partikel vom C-Typ sind in ziemlich allen darauf untersuchten Vertebraten-Spezies gefunden worden. 2) Diese Partikel haben eine erwiesene kausale Bedeutung bei Spontantumoren bestimmter gut untersuchter Tierspezies. 3) Mit zunehmendem Alter zeigen Mäuse verschiedener Inzuchtstämme in gesetzmäßiger Weise die phänotypische Ausprägung von Virogenen (in Form von gs-Antigen und Virus-Partikeln) sowie von Onkogenen (in Form von Spontantumoren). 4) Die Einwirkungen von Röntgenstrahlen und chemischen Karzinogenen schalten gesetzmäßig die Expression der Virogene und Onkogene ein, ohne daß eine kontagiöse Ausbreitung als Erklärung in Frage kommt. 5) Das gruppenspezifische Antigen ist in dem ursprünglichen Wert nicht immunogen (z.B. das murine C-Typ-Virus-Antigen bei der Maus), sondern nur in einer fremden Spezies (z.B. induziert das murine gs-Antigen zwar bei der Maus keine spezifischen Antikörper, jedoch bei der Ratte). Dieser Befund spricht für einen zumindest geringen Grad von pränataler phänotypischer Expression. 6) Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Huebner haben in der Tat die Gegenwart von gs-Antigenen in schnell wachsenden embryonalen Mäusegeweben gezeigt. Diese Beobachtungen legen die Annahme nahe, daß gs-Antigene während der Fetalperiode eine Rolle bei der Zellproliferation spielen, jedoch mit der Geburt genetisch abgeschaltet werden.
Huebner und Todaro glauben, daß ihre Hypothese eine rationale Basis für eine einheitliche Theorie der Karzinogenese darstellt, die sowohl die Ergebnisse der durch Bestrahlung oder durch chemische Karzinogene ausgelösten experimentellen Tumoren wie auch das statistische Auftreten spontaner Tumoren des Menschen erklären kann. (60a)

Bedeutung der Adenoviren für die Tumorgenese:
Obgleich alle 31 Serotypen menschlicher Adenoviren sowohl entweder Tumoren beim Hamster oder die Transformation von Hamster- bzw. Ratten-Zellen in vitro induzieren können, haben serologische und biochemische Untersuchungen weder im Serum von Tumorpatienten Antikörper gegen Adenovirus noch Adenovirus-Nukleinsäuren in menschlichem Tumorgewebe nachweisen können. Da solche Antikörper und Nukleinsäuren jedoch leicht bei Hamstern mit Adenovirus-induzierten Tumoren nachzuweisen sind, liegt der Schluß nahe, daß Adenoviren bei menschlichen Tumoren keine ätiologische Rolle spielen.

XIII. I M M U N O L O G I E

Es ist Aufgabe der Immunreaktionen, körperfremde Stoffe vom Einbau in den Organismus abzuhalten. Die Immunreaktionen, welche sich im lympho-plasma-zellulären System abspielen, versuchen dieses Ziel entweder durch Produktion von Antikörpern oder durch allergische Reaktionen vom Spättyp oder durch beides zu erreichen. Die Antikörper sind Bestandteile des Serums, deren Bildung durch einen antigenen Reiz ausgelöst wird. Sie treten mit dem homologen Antigen spezifisch in Reaktion. Die meisten Antikörper des Serums befinden sich in der γ-Globulin-Fraktion (humorale Immunität). Bei der zellulären Immunität sind die Antikörper an die Zellen fixiert. KLEIN und KLEIN (58) beschrieben erstmals spezifische Immunreaktionen zwischen Seren von Trägern des BT und ihren eigenen Tumorzellen, so daß eine serologische Diagnose des BT möglich erschien.

Elektronenmikroskopische und serologische Untersuchungen ergaben, daß die Zellen des BT ein neuartiges Virus beherbergen (43,51,76a). Dabei besteht eine strenge Korrelation zwischen diesen elektronenmikroskopisch nachgewiesenen Partikeln vom Herpes-Typ-Virus und positiven Immunreaktionen (40, 58a, 72a, 86). Typische Immunreaktionen lassen sich fast mit allen immunologischen Methoden nachweisen, deren wichtigste sind:
(Tafel Nr. I, Seite 22)

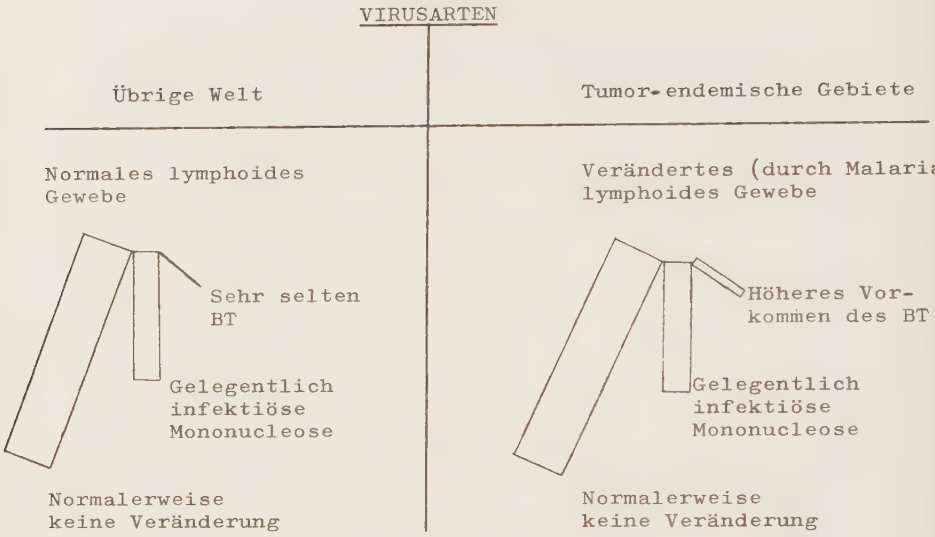
XIV. EB-VIRUS UND INFEKTIÖSE MONONUKLEOSE (PFEIFFER-SCHES DRÜSENFIEBER)

Besondere Aktualität erfährt der BT durch die Tatsache, daß HENLE et al. (51a) erstmals eine Beziehung zwischen dieser Erkrankung und der infektiösen Mononukleose nachwiesen. Patienten, die eine infektiöse Mononukleose durchgemacht haben, zeigen positive Immunreaktionen gegen das Burkitt-Antigen, selbst wenn sie vorher negativ waren. Systematische Untersuchungen über das mit BT-Zellen assoziierte Virus (Epstein-Barr-Virus = EBV) haben bis heute noch nicht zur Klärung seiner onkogenen Wirkung geführt. Das EBV wurde aufgrund morphologischer Kriterien in die Gruppe der Herpes-Viren eingeordnet (45,53). Mit Hilfe der Komplementbindungsreaktion fanden ARMSTRONG D. HENLE G. und HENLE W. (1) Antikörper in Seren von afrikanischen Patienten mit BT gegen BT-Zellen. Henle G. und Henle W. (49) konnten in Zellen von BT-Kulturen mit Hilfe der Fluoreszenzmethode ebenfalls Antigene nachweisen. Auch mit Hilfe der Fluoreszenzmethode haben KLEIN et al. (58, 58a) Membran-Antigen an Zellen nachgewiesen, die von frischen BT-Biopsien sowie von EBV-haltigen Zell-

kulturen stammten.
Die Annahme, daß die Vermehrung lymphatischer Zellen beim BT einem bereits vorhandenen Virus eine günstige Möglichkeit zur Vermehrung geben könnte, wodurch sekundär eine Antikörperbildung herbeigeführt würde, ist grundsätzlich nicht von der Hand zu weisen (51a)

XV. DIE MEIST ANNEHMBARE HYPOTHESE

Nach bisherigen Untersuchungen und Nachweisen könnte die plausibelste Hypothese der BT-Ätiologie nach D. Burkitt folgendermaßen sein:
1) EB-Virus oder andere normalerweise nicht-pathogene Virusarten können auf der ganzen Welt nicht-maligne lymphoide Proliferationen entstehen lassen.
2) Falls die unter 3) noch zu erwähnenden Ursachen nicht vorhanden sind, können sie selten maligne lymphoide Proliferationen hervorrufen (Einzelerscheinungen des BT).
3) Wenn sie mit lymphoidem Gewebe, das durch chronische Infektion, durch Malaria oder andere Parasiten alteriert wurde, zusammenfallen, können diese Virusarten dennoch in den meisten Fällen nicht-pathogen bleiben, jedoch gelegentlich nicht maligne Proliferationen induzieren. Unter diesen Umständen können maligne Transformationen in einem viel höheren Prozentsatz vorkommen. (14a)



XVI. T H E R A P I E E R F O L G E

Die exakte diagnostische Klärung ist im Hinblick auf die einzuschlagende Therapie von entscheidender Bedeutung, zumal diese gerade zu einem frühen Zeitpunkt Erfolg verspricht.

Therapeutisch bieten sich drei verschiedene Möglichkeiten an:

1) Strahlentherapie
2) Chemotherapie
3) Immuntherapie

Zur Strahlentherapie ist zu bemerken, daß dieser Tumor, wie alle lymphoreticulären Geschwülste, äußerst strahlenempfindlich ist. Doch ist die Möglichkeit zur Röntgentherapie

im tropischen Afrika oft nicht gegeben.
Die bemerkenswerte Antwort auf eine Chemotherapie bei einigen afrikanischen Kindern mit BT hat viel Interesse hervorgerufen.
Die bisher erfolgreichste Behandlungsmethode ist die Anwendung zytostatischer chemotherapeutischer Mittel, insbesondere:
1) Alkylierende Agentien: Endoxan (Cyclophosphamid)
2) Antimetabolite: Methotrexat
3) Alkaloide: Vincristin
Entgegen den Erfahrungen der sonstigen Tumor-Chemotherapeutika will es scheinen, als ob es hier nicht darauf ankomme, zum Zwecke eines bestmöglichen Behandlungsergebnisses mit der Dosierung bis in den toxischen Bereich hochzugehen, sondern daß im Gegenteil nichttoxische Dosierungen besonders günstige Erfolge erweisen.
Die frühe Therapiereaktion ist bei vielen Patienten durchaus als dramatisch zu bezeichnen. Bei rechtzeitig diagnostizierten Fällen kann es binnen 14 Tagen zu einer völligen restitutio ad integrum kommen. Dabei geht der Zerfall des Tumorgewebes oft so stürmisch vor sich, daß der Reststickstoff im Blut, und in diesem vor allem der Harnstoffanteil, steil ansteigt. Obwohl die systematische Nachuntersuchung unter afrikanischen Verhältnissen oft nicht möglich ist, scheint es doch, als ob mehr als 20% der Patienten mit Kiefertumoren endgültig geheilt werden können. Langfristige rezidivfreie Heilerfolge konnten bei abdominaler Lokalisation nur selten und bei Lähmungserscheinungen niemals erreicht werden. Die Aussicht auf einen guten Therapieerfolg hängt entscheidend von der Größe ab, die der Tumor bereits erreicht hat. Das Behandlungsergebnis ist im allgemeinen dann besonders befriedigend, wenn frühdiagnostizierte, auf den Kiefer beschränkte Läsionen vorliegen.

Die einzige Möglichkeit, spontane Remissionen festzustellen, besteht bei Patienten, welche die Therapie verweigern, nachdem die Diagnose durch Biopsie gesichert wurde. (18,26) Dieses gelegentliche Vorkommen von Spontanremissionen und von Remissionen nach zytostatischer Therapie, bei welcher nicht angenommen werden konnte, daß der Heilerfolg durch restlose Beseitigung aller Tumorzellen zustande kam, weisen auf die Wirksamkeit von immunbiologischen Mechanismen hin. Auch die Beobachtung, daß man das Tumorwachstum durch Verabfolgung von Immunplasma stoppen und den Prozeß zum Verschwinden bringen kann, ohne daß dabei noch weitere therapeutische Maßnahmen eingeleitet wurden, stützt diese Annahme. (8,15)

Untersuchungen von ZIEGLER JL. (91a) haben gezeigt, daß BCG-Immuntherapie die verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion verstärken kann durch Stimulierung der eigenen Immunabwehr und sich mit dieser Methode frühe Rückfälle verhindern lassen, falls die Überempfindlichkeit bei der Immunabwehr gegen BT eine Rolle spielt.

XVII. Z U S A M M E N F A S S U N G

Der Burkitt-Tumor hat eine besondere Aufmerksamkeit hervorgerufen, weil seine Pathogenese und Epidemiologie eine Virusätiologie vermuten läßt. In zahlreichen Untersuchungen wurde von anerkannten Krebsforschern versucht, den Tumor-Agens zu isolieren. Es konnte festgestellt werden, daß mehrmals verschiedene Virus-Arten aus Burkitt-Tumoren isoliert werden konnten. Elektronen-mikroskopische Untersuchungen weisen keine morphologischen Unterschiede gegenüber dem Herpes-Typ-Virus auf. Ein Nachweis der ätiologischen Zusammenhänge zwischen Virusinfektion und Burkitt-Tumorentstehung konnte bis heute noch nicht erbracht werden. Die "Malaria-Virus" Hypothese ist die plausibelste. Gegen diese Hypothese müssen aus vielen Gründen Bedenken geltend gemacht werden. Solange man aber noch nichts Besseres an ihre Stelle setzen kann, wird man sie zur Erleichterung des Verständnisses und als Arbeitshypothese beibehalten können.
Die häufige Beteiligung des Kieferbereiches mit Lockerung, Verlagerung und Zerfall der Zähne sind Gründe, die die Patienten zum Zahnarzt führen. Die exakte frühdiagnostische Klärung durch den Zahnarzt ist besonders im Hinblick auf die Differentialdiagnose maligner Tumoren im Gesichtsbereich und auf die einzuschlagende Therapie von entscheidender Bedeutung, zumal diese gerade zu einem frühen Zeitpunkt Erfolg verspricht.

XVIII. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1) Armstrong D; Henle G; Henle W: Complement-fixation tests with cell lines derived from BLy. and acute leukemia. J. Bact. 91, 1257 (1966)

1a) Baskerville A; Hunt AC; Lucke JM: BLy. in Great Britain. Lancet 2, 547, 1966

2) Bell TM; Massie A; Ross MGR a. Williams MC: Isolation of a reovirus from a case of B-Lymphoma Brit. J. Can. I 1213 1964

2a) Beltran G: Childhood Lymphoma in Colombia. Can. 19, 1124 1966

3) Booth K; Burkitt DP; Basset DJ; Cooke RA; Biddulph J: BLy in Papua, New Ginea. Brit.J.Can. 21, 657-664 1967

4) Burchenal JH: Long-term survival in BT and in acute leukemia. Can. Res. 27 2616 1967

4a) Burchenal JH: Geographic chemotherapy - BT as a stalking horse for leukemia. Can.Res. 26 2393-2405,1966

5) Braband H: B-Tumoren Schw.med.Wschr. 98, 490 1968

6) Bras G; Murray and McDommough LT: Sporadic occurance in Jamaica of neoplasma resumbling BT Lancet 2 619-620 1965

7) Brayan WR: Evidence for viruses in Human Leukemia and BT. Can.Res. 27 2507-9 Dec 1967

8) Burkitt D: Der BT in klinischer u. epidemiologischer Sicht. Med. Klinik 63, 653 1968

9) " Hutt MSR: The african lymphoma - Preliminary Observation on reponse to therapy. Can. 399-410 18 1965

9a) Burkitt : Etiology of BLy. - an alternative hypothesis to a vectored virus. J.Nat.Can.Inst.42:19 1969
9b) " : A tumor syndrome affecting children in tropical Africa. Postgrad. med. J. 38 69 1962
10) " : Observation on reponse to vincristine sulfate therapy. Can. 19 1131 - 1137 1966
11) " : " - to methotrexate. Can 16 616 1963
12) " : A sarcoma involving the jaws in african children. Brit.J.Surg. 46 218 1958
13) " : A "Tumor Safari" in East and Central Africa Brit.J.Can. XVI Sept 379 1962
14) " : Chemotherapy of jaw tumor Treatment of BT 94 101 Springer Verlag
14a) " : Etiology of BLy.-an alternative hypothesis to a vectored virus. J.Nat.Can.Inst. 42:19-28, 1969
15) " : Clinical evidence suggesting the development of an immunological reponse against African Lymphoma. Treat. of BT 107
16) " : Some clinical features. Treat. of BT 2-6
17) " : Long-term remissions following one and two-dose chemotherapy for African Lymphoma Can. 20 756-759 May 1967
18) " & Kyalwazi: Spontaneus remission of Afri.Ly. Brit.J.Can. 21 March 1967
19) " & O'Conor GT: Malignant Lymphoma in african children: 1. Clinical syndrome.Can.14 258 1961
23) " & Wright DH: Geographical and tribal distribution of the African Ly. in Uganda. Brit. med. J. 1, 569-573 1966
24) " & Wright DH: Lymphoma Syndrome in Tropical Africa. Inter.Rev.of Exper.Path. 2 67 1963

25) Clift RA,Wright DH & Clifford D: Leukemia in BLy. Blood 22: 243-251 1963

26) Clifford P,Sing S,Stjernsward G:Long term survival of patients with BLy.Can.Res.27 2578 1967

27) Clark WH Jr.: Epidemiology of Acute Leukemia and BT Can.Res.27 1439 1967

28) Clarkson B: On the cellular origins and distinctive features of cultured cell lines derived from patients with leukemias and lymphomas. Can.Res. 26 2483 1967

29) Cockshott WP: Radiology of BT in young Nigerians. Symp.Lymph.Tum.in Africa. Paris 1963 150-162 S.Krager Basel/New York 1964

30) Cohen MH et al: BT in the United States. Can. June 1259 1969

30a) Correia J. (Persönliche Mitteilung)

31) Cox JN,Widgren S: Tumeur de Burkitt: A propos de sept cas en Libéria. Sch.med.Wsch.95,355 1965

31a) Daldorf G: Lymphomas in African children with different forms of environments. J.Amer.med.Ass. 181, 1026-1028 1962

31b) " et al.: An epidemiological approach to the lymphomas of African children and B-sarcoma of the jaws. Perspect.Biol.Med. 7:435-449,1964

32) Dalton AJ, Zeve NH: A review of studies with the Electron Microscope on human leukemia and BT. Can.Res. 27 2565-70 Dec. 1967

33) David J.: Remissions following scemingly non-specific therapy. Brit.med.J. 4, 228 1968

34) Davies JNP: Cancer in an African Community 1897 - 1956. Brit.med.J. 1, 259 1964

35) Davies JNP: Leukemia in children in tropical Africa Lan 11 65 1965

37) Dodge OG: Pathology of the African Lymphoma. J.Laryng. 79:940-944 1965

38) Dorfman RF: Diagnosis pf BT in the United States Can. 21 563 Ap. 1968

39) Edington GM; Maclean CMU: Incidence of BT in Ibadan, West-Nigeria. Brit.med.J. 1 264 1964

39a) " :One-hundred one necropsies on tumors of the reticulo-endothelial system in Ibaddan. In Symp. Lympho-ret. Tumors in Africa. 236-252 S.Krager Basel/New York 1964

40) Epstein MA,Achong GD: Immunologic Relationship of the Herpes-like EB-Virus of cultured B-Lymphoblasts. Can.Res. 27 2489 Dec. 1967

41) " & Barr YM: Cultivation in vitro of human lymphoblasts from B-malignant Lymphoma. Lancet 1:252-253 1964

43) " et al.: Virus particles in cultured lymphoblasts from BLy. Lan. 1:702 1964

44) " Barr YM; Achong BG: Preliminary observations of new lymphoblast strains (EB-4-,EB-5) from BT in a British and an Ugandan Patient. Brit. J. Can. 3 475 Sept. 1966

45) " Henle G; Achong BG; Barr YM: Mor

46) " Herdson PB: Cellular degeneration associated with characteristic nuclear fine structural changes in the cells from two cases of B-malignant Ly-Syndrome. Brit.J.Can. 17,56, 1963

47) " Woodall JP; Thomsom AD: Lymphoblastic Lymphoma in bone-marrow of African green monkeys (Cercopithecus aethiops) inoculated with biopsy material from a child with B-Ly. Lancet 11 288-290 1964-b

48) Fogh et al.: Cells from a Malignant Lymphoma in African Children. Can.Res. 24 416 Ap. 1964

48a) Gallmeyer u. Mitarb.: Studien an einem B-Lymphom. Klin.Wschr. 48 537 1970

48b) Goetz O. u. Mitarb.: Histologisch und Virologisch gesicherter BT bei einem 10-jährigen Knaben. Münch.Med.Wschr. 30 Juli 1970

48c) Haddow AJ: An improved map for the study of BLy in Africa. E.Afr.Med.J. 40 429 1963

48d) " : Age incidence in BLy-Syndrome. E.Afr.Med.J. 41 1 1964

49) Henle G; Henle W: Immunofluorescence in cells derived from BLy. J.Bact.91 1248 1966

50) " Evidence for viruses in acute leukemia and BT Can. 21 580-585 Ap. 1968

51) Henle G;Henle W: Evidence for a persistent viral infection in a cell line derived from BLy. J.Bact. 89 252-258 1965

51a) " ; J.Bact;Diehl V: Relation of BT-associated herpes-type-virus to infectious mononucleosis. Proc.nat.Acad.Sci. 59 94 1968

52) " ;Hummeler K;Henle W: Antibody coating and agglutination of virus particles separeted from the EB-3 line of BLy cells. J.Bact. 92 269-271 1966

53) Hummeler K;Henle G;Henle W: Fine structure of a virus in cultured Lymphoblasts from BLy. J.Bact. 91:1366-68 1966

55) Jacobs PA;Tough IM;Wright DH: Cytogenetic studies in BLy. Lan. 1144-46 1963

56) Janota I: Involvement of the nervous system in malignant Ly. in Nigeria. Brit.J.Can. Mar-1966

57) Kahn AG: The multifocal Lymphoma Syndrome in African Children in Kenya.J.Laryng 78 480-498 1964

58) Klein G;Klein E;Clifford P: Search for host defence in BLy: membrane immunofluorescence tests on biopsies and tissue culture. Can.Res. 27:2510 1967

58a) Klein G. et al.: Dependance of cell membrane immunofluorescence on presence of EB-Virus. J.Exp.Med. 128, 1011 1968

59) Klein G;Klein F;Cliford P: Host defence in Leukemia and BT. Can 21 587 Ap 1968

59a) Krückenmeyer K: Der BT und sein strahlentherapeutischer Gestaltswandel. Med.Welt 20-12-634-1969

60) MacMahon B: Epidemiologic aspects of acute Leukemia and BT. Can 21 558 Ap 1968

60a) McAllister RM: Ätiologische Beziehung zwischen EB-Virus und menschlichem Krebs. Medical Tribune. 10.Ap.1972

61) Martz G: Der Burkitt-Tumor. Schw.med.Wsch. 97,253,1967

62) Miles CP; O'Neil F: Chromosome studies of 8 in vitro lines of BLy. Can.Res. 392-402 feb 1967

62a) Mohr U. und Schlegel D: Zur Pathologie und Klinik der BT. Deutsche Zahn-,Mund- und Kieferheilkunde. Band 54/1970. Johann Ambrosius Bart.Leipzig

63) Ngu VA: The African Ly (BT): Survivals excedings two years. Brit.J.Can. 1 Mar 101 1965

64) " : Clinical evidence of host defences in BT. in Treat. of BT: 204-208

65) O'Conor GT: Malignant Lymphoma in African Children II Can 14:270-228 1961

66) O'Conor: Significant aspects of childhood lymphoma in Africa. Can.Res. 23:1514-1518 1963

67) O'Conor GT;Davies JNP: Malignant tumors in African children: With special reference to malignant Lymphoma. J.Pediat. 56:526-535 1960

68) O'Conor GT;Rappaport H;Smith EB: Childhood Lymphoma resembling BT in the United States. Can 18:414-417 1965

69) O'Conor GT: Childhood Lymphoma in Africa. Can.Res. 23 Oct. 1514 1963

70) Oettgen HF;Burkitt DP;Burchenal JH: Malignant Lymphoma involving the jaw in African Children: treatment with methotrexate. Can 16:616-623 1963

71) Oels HC;Harrison EG Jr.; Kiely JM: Lymphoblastic Lymphoma with histiocytic phagocytosis. Can 21 368 Mar. 1968

72) Old LJ;Benaceraf B; Clarke DE;Craswell DA;Stockert E: The role of the reticuloendothelial system in the host reaction to neoplasia. Can.Res 21:128-130 1961

73) Osunkoya BO: Evidence for Anti-BT Globulins in BT-Patients and healthy individuals.

74) Osunkoya BO: Various aspects of the BT cells in tissue culture with reference to host defences. Treat. of BT 233-247

75) Pike MC;Williams EH;Wright B: BT in the West Nile District of Uganda. Brit.med. J. 2-395 1967

76) Pulvertaft RJV: Cytology of BT (African Lymphoma) Lancet 1 Feb 238-240

76a) Rabson A. et al.: Morphologic, cytogenetic and virologic studies in vitro of a malignant lymphoma from an African child. IntJ.Can. 1,89 1966

77) Rall DP: Selective aspects of chemotherapy in Acute Leukemia and BT. Can. 21 575 Ap 1968

78) Rappaport H;Wright D;Dorfman RF: Suggested Criteria for the Diagnosis of BT. CanRes.27,2632 Dec.1967

79) Rauscher FJ Jr.: Virologic studies in human leukemia and lymphoma: the Herpes-Typ-Virus
Can.Res. 28 1311-18 Jul. 1968

80) Richards V: On the nature of Cancer.
Oncology: 21, 161-188 1967

80a) Schlegel D.: Gutartige und bösartige Geschwülste im Gesichtsbereich aus plastisch-chirurgischer Sicht. Handbuch der Plastischen Chirurgie Band I, Berlin 1970 Walter de Gruyter & Co.

80b) Schlegel D.: Die Tumoren im Bereich der Mundhöhle und der Kiefer. Praxis der Zahnheilkunde. Band II München 1968, Urban & Schwarzenberg

81) Southam CM: Immunology of Acute Leukemia and BT.
Can.Res. 27 2554-56 Dec. 1967

82) Stansfield D: Haematological finding in African children in Uganda with malignant Lymphoma.
Brit.J.Can. 1 Mar. 41 1961

83) Stewart SE; Lovelace E;Whang JJ; Ngu VA: BT: tissue culture, cytogenetic and virus studies.
J.Nat.Can.Inst. 34 319-327 1965

84) Symposium on Lymphoreticular Tumors in Africa 1964
S.Krager (Basel/New York)

85) Ten Seldam REJ;Cooke R;Atkinson L: Childhood Ly.
in the territories of Papua and New Guinea.
Can 19:437-46 1966

86) Toshima S;Takagi N; Minowada J;Moore GE;Sandberg J:
Electronmicroscopic and cytogenetic studies of cells derived from BLy. Can Res 27 753 1967

86a) Treatment of Burkitt's Tumor
Springer-Verlag 1967 Berlin/New York

87) Wright DH: The epidemiology of BT. Can.Res 27; 2424; 1967

88) " : Cytology and histochemistry of BLy.
Brit.J.Can. 17,50-55 1963

89) Wright Brist MD: The gross and microscopic pathology of BT. Treat. of BT 14-23

90) " Roberts MD: The geographical distribution of BT compared with the geographical distribution of other types of malignant Lymphoma in Uganda. Brit.J.Can. 20,469,1966

91) Ziegler JL;Cohen MH;Vogel CL;Sheagren JN;Carbone PP: Immunologic Studies in American patients with BT-like Lymphoma. Can.Res. 27:2527-2531 1967

91a) Ziegler JL.: BCG-Einsatz gegen BLy. in Uganda Medical Tribune, 17.Dez.1971

92) Wright DH: BT - a postmortem study of 50 cases. Brit.J.Surg. 51:245-251 1964

93) Zubord CG: Acute leukemia and B-Lymphoma. Can. 4,553,1968

94) Wright DH: BT in England: A comparison with childhood Lymphosarcoma. Int.J.Can. 1.503-514 1966

Herrn Professor Dr. Dr. D. Schlegel danke ich für die im Laufe der Arbeit geleistete Unterstützung und für die Übernahme des Referates.

Dem K.A.A.D. bin ich für die finanzielle Untersützung meines klinischen Studiums zu besonderem Dank verpflichtet.

L E B E N S L A U F

Ich, Roque Bernardo Barreto Miranda, wurde am 5. Mai 1940 als Sohn des Adelino Santana Barreto Miranda und Elezinda Robertina Mendonça e Barreto Miranda, katholisch, in Goa, Indien, damalige portugiesische Kolonie, geboren.

Von 1947-1951 habe ich die Grundschule besucht,

1951-1958 Liceu Nacional Afonso de Albuquerque

1960-1962 Universität von Coimbra, Portugal.

Als meine Heimat Goa von Indien besetzt wurde, habe ich Portugal verlassen.

Von Mai bis Oktober 1963 habe ich die Grund- und Unterstufe der Deutschkurse für Ausländer bei der Universität München abgelegt.

Seit Sommersemester 1964 bis Wintersemester 1969/70 habe ich an der Universität München Zahnmedizin studiert und am 2. Juli 1970 die zahnärztliche Prüfung mit dem Gesamtergebnis gut bestanden.